

## 特 許 協 力 条 約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 13 MAY 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 Y0325-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/08128	国際出願日 (日.月.年) 26.06.2003	優先日 (日.月.年) 28.06.2002
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/498, A61P7/04, 25/00, 25/28, C07D403/04		
出願人(氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.10.2003	国際予備審査報告を作成した日 21.04.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 安川 聡	4C 3039
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5, 6

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 5, 6 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5, 6 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 5, 6 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-4	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-4	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-4	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : 桂研一郎、脳梗塞の急性期治療と二次予防 特殊治療-4. 脳保護薬、診断と治療、2001年、Vol. 89、No. 11、p. 2017-2022  
文献2 : JP 09-286727 A (株式会社 伊藤園) 1997. 11. 04  
文献3 : JP 08-059473 A (ダイセル化学工業株式会社) 1996. 03. 05  
文献4 : WO 00/43006 A1 (三共株式会社) 2000. 07. 27  
文献5 : JP 2001-213771 A (明治乳業株式会社) 2001. 08. 07

国際調査報告で引用された上記文献1には、グルタミン酸受容体に働き、脳神経を保護する薬剤として、AMPA受容体阻害薬であるYM-872が記載されており（第2019頁表1、第2020頁右欄第7-14行参照）、脳組織中に移行して虚血再灌流による組織障害に対する作用を有するため、脳出血にも適用可能であることが示されている（第2021頁右欄最下行-第2022頁左欄第8行参照）。

同文献2には、グルタミン酸に起因する脳障害として、脳梗塞や脳出血が挙げられており、グルタミン酸受容体を遮断することにより、脳梗塞や脳出血に起因する神経細胞死を予防し得ることが記載されている（【0035】、【0036】段落等参照）。

同文献3には、グルタミン酸誘発による脳神経細胞死を抑制する化合物が記載されており、脳梗塞や脳出血に伴った神経細胞の変性や壊死を抑制し得ることが示されている（【0004】、【0012】段落等参照）。

同文献4には、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物が記載されており、脳出血や脳梗塞などの疾患に適用可能であることが示されている（第11頁第6-15行等参照）。

同文献5には、グルタミン酸濃度上昇に起因する細胞カルシウムイオン濃度の過剰な上昇を抑制することにより、神経細胞を保護する薬剤が記載されており、該薬剤を脳梗塞や脳出血の予防や治療に使用することが記載されている（請求項2、【0003】段落等参照）。

補充欄（いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること）

## 第 V 欄の続き

## ○請求の範囲 1-4

出願人は本願明細書第3頁第19-20行において、「上記の脳出血に用いられるとの示唆は、脳出血とは疾患的に異なる出血性脳梗塞に対する示唆と考えられる」と主張しているが、このように限定的に解釈すべき理論的根拠が不十分であり、出願人の上記主張を採用することはできない。

よって、請求の範囲1-4に記載された発明は、上記文献1に記載されており、新規性を有さない。

文献2-5に記載されているように、グルタミン酸受容体に働き、脳神経を保護する薬剤を、脳梗塞のみならず、脳出血に由来する神経細胞死に対しても適用することは、通常行われることであるので、文献1に記載のYM-872を、脳出血に由来する神経細胞死に対して適用することも、当業者が容易になし得た事項と認められ、その効果が格別とも認められない。

よって、請求の範囲1-4に記載された発明は、上記文献1-5に対して進歩性を有さない。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y0325-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/008128	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.2003)	Priority date (day/month/year) 28 June 2002 (28.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/498, A61P 7/04, 25/00, 25/28, C07D 403/04		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 October 2003 (09.10.2003)	Date of completion of this report 21 April 2004 (21.04.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/008128

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 5, 6

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 5, 6 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Claims 5, 6 relate to a method of treating the human body and, according to PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv), does not require the International Preliminary Search Agency to conduct international preliminary search.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5, 6

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-4	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-4	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: Ken'ichiro Katsura, "Nokosoku no Kyuseiki Chiryō to Nijiyōbo Tokushu Chiryū-4. No Hogoyaku", Shindan to Chiro, 2001, Vol. 89, No. 11, pages 2017 to 2022.

Document 2: JP, 09-286727, A (Itoen, Ltd.), 04 November, 1997.

Document 3: JP, 08-059473, A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 05 March, 1996.

Document 4: WO, 00/43006, A1 (Sankyo Co., Ltd.), 27 July, 2000.

Document 5: JP, 20001-213771, A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 07 August, 2001.

Document 1 cited in the ISR describes YM-872, which is an AMPA receptor antagonist, as a drug acting on glutamic acid receptors and protecting brain nerves (page 2019, table 1, page 2020, right column, lines 7-14) and it is indicated that because it moves inside the brain tissue and acts against tissue damage it can be also employed against brain hemorrhage (page 2021, right column, last line to page 2022, left column, eighth line).

Document 2 describes brain infarction or brain hemorrhage as brain damage caused by glutamic acid and describes the possibility of preventing nerve cell death caused by brain infarction or brain hemorrhage by shielding the glutamic acid receptors (see Par. Nos. [0035], [0036]).

Document 3 describes a compound inhibiting nerve cell death induced by glutamic acid and indicates the possibility of suppressing the modification or destruction of nerve cells in the process of brain infarction or brain hemorrhage (see Par. Nos. [0004], [0012]).

Document 4 describes a drug composition for preventing nerve cell death caused by cell damage by glutamic acid and indicates the suitability of the drug against diseases such as brain infarction or brain hemorrhage (page 11, lines 6-15).

Document 5 describes a drug for protecting nerve cells by suppressing the excess increased in the calcium ion concentration in cells caused by the increase in concentration of glutamic acid and describes the use of the drug for prevention or treatment of brain infarction or brain hemorrhage (claim 2, Par. No. [0003]).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/08128

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

Claims 1-4

The applicant, on page 3, lines 19-20 of the specification, asserts that "the above-described suggestion for use against brain hemorrhage can be considered as a suggestion relating to hemorrhagic brain infarction, which is clinically different from brain hemorrhage." However, theoretical grounds for such restrictive interpretation are insufficient and the aforementioned assertion of the applicant cannot be accepted.

Therefore, the invention described in claims 1-4 does not appear to possess novelty based on document 1.

As described in documents 2-5, employing drugs that act on glutamic acid receptors and protect brain cells or prevent nerve cell death caused by not only brain infarction, but also by brain hemorrhage is a standard procedure. Therefore, employing the YM-872 described in document 1 against nerve cell death caused by brain hemorrhage could have easily been conceived by a person skilled in the art and the effect thereof cannot be considered as a special effect.

Therefore, the inventions described in claims 1-4 do not appear to involve an inventive step with respect to documents 1-5.